

# VU Research Portal

## End-stage renal disease: sleep disturbances and the biological clock

Koch, B.C.P.

2009

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Koch, B. C. P. (2009). *End-stage renal disease: sleep disturbances and the biological clock*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, S.I.]. s.n.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

Dit proefschrift is voortgekomen uit de gedachte dat patiënten met terminale nierinsufficiëntie slaapproblemen hebben. De kwaliteit van leven is bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie aanzienlijk verminderd. Door slaapproblemen kan de kwaliteit van leven nog verder verslechteren. Deze slaapproblemen hebben tot nu toe onvoldoende aandacht gekregen in klinische studies. In dit proefschrift wordt getracht antwoord te geven op de volgende vragen:

- Is het circadiaan slaap-waak ritme bij terminale nierinsufficiëntie verslechterd?
- Is er een relatie tussen het endogene melatonineritme, als synchronizator van het slaap-waakritme, en nierfunctie?
- Welke externe of interne invloeden spelen een rol bij het ontstaan van slaap-waak stoornissen bij deze populatie? En welke mogelijke oplossingen zijn er voorhanden om dit ritme te resynchronizeren?

Dit onderdeel van het proefschrift bevat een samenvatting van de verschillende hoofdstukken en de algemene discussie. Als laatste worden suggesties voor toekomstig onderzoek aangereikt.

## **Hoofdstuk 1 Introductie in de slaap-waakstoornissen bij terminale nierinsufficiëntie**

Patiënten met End-Stage Renal Disease (ESRD) hebben veel last van slaapproblemen. Onderzoek heeft zich tot nu toe gericht op het slaap apneu syndroom, ‘restlegs legs’ en ‘periodic limb movement disorder’ (PLMD) [1]. In de afgelopen jaren wordt nachtelijke hemodialyse steeds vaker toegepast. Echter, studies op het gebied van nachtelijke dialyse waren voornamelijk gericht op de klaring van toxines, vochtvermindering en verbeterde biochemische parameters. De enkele slaapstudies die werden uitgevoerd, waren gericht op de vermindering van slaap apneu door de overgang van dag- naar nachtdialyse [2,3].

Onderzoek naar circadiane ritmiek in relatie tot nierziekten betrof voornamelijk het afwijkende diurnale bloeddrukritme. Dit afwijkende ritme wordt gekarakteriseerd door een afwezigheid van de nachtelijke bloeddrukdaling (non-dipping). Deze non-dipping is een risicofactor voor het ontstaan van cardiovasculaire ziekten [4,5].

In hoofdstuk 1 worden de verschillende externe en interne factoren betrokken bij het slaap-waak ritme van patiënten met ESRD verklaard. Het bewijs dat deze factoren daadwerkelijk een rol spelen, is vaak minimaal. Literatuur op het gebied van externe factoren, dialyse en medicatie, betreft vaak theorieën of andere patiëntengroepen. Dezelfde kritiek gaat op voor de interne factoren melatonine en biochemische parameters. Onderzoek naar endogene melatonine ritmes bij nierziekte is recent in zwang geraakt. Toch zijn er nog steeds weinig literatuurreferenties en spreken de resultaten elkaar tegen. Over een ding zijn alle onderzoekers het echter eens: er is een afwezigheid van de normale nachtelijke stijging van melatonine in het serum van patiënten met een chronische nierziekte [6-8]. Tegenstrijdige waarden worden overdag gezien: de melatoninespiegels zijn verhoogd [6] of verlaagd [8].

Oorzaken voor de verhoogde melatoninespiegels overdag worden zelden gegeven. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat in de studies met de verhoogde melatoninespiegels overdag de patiënten ook het slaap apneu syndroom hebben. Slaap apneu wordt vaak gezien bij ESRD patiënten [9] en wordt gekarakteriseerd door gestegen melatonine spiegels overdag. Deze verhoogde spiegels worden mogelijk veroorzaakt door een verslechtering van de functie van de pijnappelklier bij het obstructieve slaap apneu syndroom [10]. De pijnappelklier in de hypothalamus in de hersenen is verantwoordelijk voor de synthese van endogeen melatonine. Het is meer aannemelijk dat bij patiënten met nierinsufficiëntie verlaagde melatonine-spiegels overdag worden gevonden. Deze patiënten hebben een verhoogd ureum, hetgeen wordt geassocieerd met 'downregulatie' van adrenoreceptoren [11]. Adrenoreceptoren zijn belangrijk in het productieproces van endogeen melatonine [12]. Wanneer de verschillende individuele factoren betrokken bij het slaap-waak ritme worden bestudeerd is het nog steeds onduidelijk wat de invloed is van iedere factor op het ritme. Dit geldt ook voor de verschillende mogelijkheden om het slaap-waak ritme te resynchroniseren: lichttherapie, exogeen melatonine, exogeen erythropoëetine, koeler dialysaat, lichamelijke oefeningen overdag en nachtelijke dialyse. De meeste mogelijkheden zijn onderzocht in andere patiëntengroepen. Onderzoeken naar de effecten van dialysaat temperatuur [13] en exogeen erythropoëetine laten positieve resultaten zien in de ESRD populatie.

## Hoofdstuk 2 Prevalentie

*Subjectieve slaapefficiëntie, gebruik van hypnotica en slaapbeïnvloedende geneesmiddelen bij hemodialysepatiënten*

Voordat gestart kan worden met interventiestudies (beschreven in hoofdstuk 4) is het belangrijk om de omvang van de slaapproblemen te onderzoeken en te bepalen in de studiepopulatie. We hebben gevonden dat de subjectieve slaapefficiëntie in de hemodialysegroep die overdag dialyseerde significant verslechterd was ten opzichte van de controlegroep, bestaande uit de algemene populatie, gematcht voor leeftijd en geslacht [14]. Daarnaast zijn de klassieke hypnotica niet effectief gebleken om de slaapproblemen te verminderen. Dit gebrek aan effectiviteit is ook aangetoond in de algemene oudere populatie [15]. Al deze bevindingen verantwoorden het uitvoeren van interventiestudies.

Verrassend genoeg werd geen associatie gevonden tussen dialyse-efficiëntie en slaap- efficiëntie. We hadden verwacht deze relatie wel te vinden, aangezien relaties tussen ureum, melatonine en slaap apneu eerder zijn beschreven [2,3,11]. Een verklaring voor de afwezige relaties zou kunnen zijn dat de standaard dialyse-efficiëntie alleen gebruik maakt van de klaring van kleine moleculen en dat het ontstaan van slaapproblemen gerelateerd is aan de klaring van middelgrootte of grote moleculen.

Normaal gezien komen slaapproblemen vaker voor bij oudere mensen en mannen.

Aangezien we deze relaties niet vonden, hypothetiseren wij dat de pathofysiologie van slaapproblemen in de chronisch zieke populatie anders is ten opzichte van de algemene populatie. Deze hypothese is eerder beschreven [16].

Onze hemodialysepopulatie gebruikte in vergelijking met de referentiegroep significant meer benzodiazepines en bètablokkers [17]. Omdat bètablokkers het melatonineritme verslechteren en meer nachtmerries veroorzaken, zouden artsen meer rekening kunnen houden met bestaande slaapproblemen bij het voorschrijven van lipofiele bètablokkers aan deze patiëntengroep. Andere doseerregimes kunnen misschien een uitkomst bieden.

### *Actigrafie bij hemodialysepatiënten*

Indien polysomnografie praktisch niet uitvoerbaar is, blijkt actigrafie een goed alternatief om slaapmetingen uit te voeren bij insomnia patiënten [18]. Wij hebben aangetoond dat actigrafie ook kan worden gebruikt om slaap-waak ritmes en 'timing' van slaap te onderzoeken in de ESRD populatie [19]. Vergelijkingen tussen slaap gemeten met polysomnografie en slaap gemeten met actigrafie laten goede correlaties zien. Bij hemodialysepatiënten, bij wie geen slaap apneus of PLMD worden vermoed, kan actigrafie, als toevoeging aan slaapvragenlijsten, worden toegepast om slaapproblemen te objectiveren. Hemodialysepatiënten lieten verslechterde slaap zien ten opzichte van insomnia patiënten. Daarnaast kan actigrafie worden gebruikt in slaapinterventiestudies, waarin 'timing' van slaap of slaap-waakritmes worden onderzocht. Het is een eenvoudige en objectieve methode om het succes van de interventie te onderzoeken. Echter, polysomnografie is de gouden standaard wanneer informatie over de verschillende slaapfasen nodig is. Meer verfijnde actigrafie-metingen, in combinatie met bijvoorbeeld zuurstofmetingen, kunnen in de toekomst in de ESRD populatie onderzocht worden. Deze nieuwe mogelijkheden kunnen slaapproblemen identificeren en de onderliggende oorzaak onderzoeken, bijvoorbeeld bij de diagnose van slaapapneu. Hierdoor kan het gebruik van actigrafie-metingen in deze populatie vergroot worden.

*Het slaap-waak ritme en endogeen melatonineritme van patiënten die nachtelijke hemodialyse, overdag hemodialyse of geautomatiseerde peritoneaal dialyse (APD) ondergaan*

Actigrafie-resultaten laten zien dat patiënten die overdag hemodialyseren de slechtste slaap hebben in vergelijking met patiënten die nachtelijke hemodialyse of APD ondergaan [20]. Met betrekking tot het slaap-waak ritme heeft nachtelijke dialyse voordelen ten opzichte van dagdialyse. De slaapbevorderende eigenschappen van de dialyse vallen samen met het geschikte en conventionele tijdstip van de dag. Hierdoor kan de overgang van dag- naar nachtdialyse de normale relatie tussen de slaapperiode en de andere ritmes van het circadiane systeem herstellen. De toegenomen klaring bij nachtelijke hemodialyse draagt bij aan dit voordeel.

APD, dat ook 's nachts wordt uitgevoerd, liet een meer verslechterd melatonineritme zien in vergelijking met nachtelijke hemodialyse [20]. Het tijdstip op de dag van dialyse sorteerde geen effect op het melatonineritme. Deze bevinding wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de meer autonome deregulatie bij peritoneaal dialyse [21] of de verhoogde toxineklaring bij nachtelijke hemodialyse [3,22]. Dit resultaat lijkt aan te tonen dat de toegenomen klaring belangrijker is dan het tijdstip van de dag van dialyse bij de regulatie van het melatonineritme.

APD-patiënten sliepen niet slechter dan nachtelijke hemodialysepatiënten. Deze bevindingen duiden erop dat het melatonineritme waarschijnlijk van ondergeschikt belang is bij het slaap-waakritme van APD-patiënten, in vergelijking met hemodialysepatiënten.

### Hoofdstuk 3 Circadiane ritmiek bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CREAM)

Hoewel dit proefschrift voornamelijk patiënten met ESRD onderzoekt, is ook de circadiane ritmiek bij chronische nierziekte (CKD) bestudeerd, met een speciale aandacht voor het slaap-waakritme. De doelstellingen waren tweeledig. Ten eerste wilden wij onderzoeken of het circadiane ritme al verstoord is voordat gestart wordt met de dialysebehandeling. Ten tweede werd gekeken wat de additionele negatieve contributie van de dialyse op de circadiane ritmiek is door de melatoninegegevens van dialysepatiënten en CKD-patiënten te vergelijken.

#### *Circadiane ritmes van melatonine, cortisol en kernlichaamstemperatuur bij CKD*

De voornaamste conclusie van ons onderzoek is dat de nierfunctie een relatie heeft met het melatonineritme, maar niet met het cortisol- of lichaamstemperatuurritme [23]. Aangezien het endogene melatonineritme verslechterde bij een toegenomen nierinsufficiëntie, lijkt er een rol weggelegd voor exogeen melatonine om het endogeen melatonineritme te verbeteren in CKD-patiënten. Mogelijk wordt de slaap van deze patiënten dan ook verbeterd. Verlaagde endogene melatoninespiegels worden geassocieerd met verhoogde oxidatieve stress [24,25] en een verslechterde immuunrespons [26]. Exogeen melatonine kan mogelijk gebruikt worden om oxidatieve stress te verlagen of om de immuunreacties in CKD-patiënten te verbeteren. Daarnaast is gebleken dat exogeen melatonine het nachtelijke 'dipping' profiel bij mannelijke patiënten met essentiële hypertensie [27] kan herstellen. Aangezien CKD-patiënten vaak een non-dipper profiel laten zien, kan het geven van exogeen melatonine tot de mogelijkheden behoren om het circadiane bloeddrukprofiel te herstellen.

Endogeen melatonine wordt gezien als een endogene synchronizator die andere circadiane ritmes stabiliseert onder normale omstandigheden [28]. Echter, bij CKD lijkt de normale relatie tussen melatonine en het circadiane temperatuurritme afwezig te zijn [23]. Mogelijk kan door het verstoorde melatonineritme,

melatonine de rol van synchronizator niet vervullen. Hierdoor wordt het ritme van kernlichaamstemperatuur niet beïnvloed, wat wel gebeurt onder normale omstandigheden [29]. Onderzoek naar cortisol en CKD is nauwelijks verricht. Door de verhoogde prevalentie van slaapstoornissen van patiënten met CKD en het feit dat er in de gezonde populatie een relatie bestaat tussen slaap-waakritme en cortisol, zou het cortisolritme verstoord kunnen zijn. Echter, in het merendeel van de patiënten vonden wij een normaal ritme van cortisol.

Hoewel het melatonineritme verslechterd was in CKD-patiënten, is bij dialysepatiënten de melatonineproductie nog meer verslechterd [20,23]. Deze bevinding duidt erop dat er naast de nierfunctie een additionele invloed van dialyse is op het verstoren van het melatonineritme.

#### *Circadiane ritmes van erythropoëtine en 'insulin-growth factor' bij CKD*

In de literatuur bestaat geen overeenstemming over het bestaan van een circadiaan ritme van erythropoëtine (epo) en 'Insulin Growth Factor (IGF-1). Echter, kennis van het fysiologische ritme kan klinische consequenties hebben voor de behandeling van anemie. Hoewel we een eporitme gevonden hebben, varieerden de piektijden interindividueel [31]. Hierdoor lijkt het onwaarschijnlijk dat epo een circadiaan ritme heeft. Ook werd er geen relatie tussen de aanwezigheid van een eporitme en een mate van nierfalen aangetoond [31]. Het blijft onduidelijk waarom deelnemers aan het onderzoek een eporitme lieten zien. Een mogelijke oorzaak is dat bij patiënten met een eporitme, meer fluctuaties in bloeddruk aanwezig waren [32]. Een andere oorzaak kan zijn dat deze patiënten lijden aan het obstructief slaap apneu syndroom (OSAS), maar dat dit nog niet is gediagnosticeerd. Bij OSAS is de diurnale variatie van epo ritmes verhoogd in vergelijking met gezonde personen. Dit wordt veroorzaakt door de nachtelijke hypoxemie [33].

Verder hebben we geen circadiaan ritme voor IGF-1 aangetoond in zowel patiënten met verminderde nierfunctie als in patiënten met een gezonde nierfunctie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat IGF-1 ritmiek inderdaad afwezig is bij volwassenen, maar aanwezig is bij kinderen [34]. Een andere verklaring voor de afwezigheid van een IGF-1 ritme kan zijn dat er in ons onderzoek veel patiënten met Diabetes Mellitus geïnccludeerd zijn. Diabetes Mellitus is geassocieerd met verlaagde waarden van IGF-1 [35].

Een interessante bevinding van ons onderzoek is dat de gemiddelde waarden van IGF-1 negatief gecorreleerd waren met de gemiddelde waarden van epo [31]. Patiënten met de slechtste nierfunctie en een relatief laag hemoglobine hadden de hoogste IGF-1 waarden. Dit resultaat suggereert dat epo en IGF-1 beide betrokken zijn bij de erythropoëse bij CKD: indien de epoconcentratie niet voldoende is om de anemie te verbeteren, stijgen de IGF-1 waarden. De conclusie luidt dat IGF-1 een mogelijk pro-erythropoëtisch middel kan zijn bij CKD. Echter, tot op heden wordt het therapeutische gebruik gelimiteerd door de moeilijkheid de functionele

status van de hypofyse te bepalen bij CKD-patiënten. Ook kan de interactie met IGF-gebonden proteïnes de biologische beschikbaarheid veranderen [36].

#### Hoofdstuk 4 Interventiestudies

Twee verschillende mogelijkheden om het circadiane slaap-waak ritme te verbeteren worden onderzocht in dit proefschrift: de overgang van overdag- naar nachtelijke hemodialyse en exogeen melatonine

##### *Nachtelijke hemodialyse*

Nachtelijke hemodialyse resulteerde in een significante verbetering van slaapparameters, gemeten met polysomnografie, in vergelijking met hemodialyse overdag [37]. De subjectief gemeten slaap werd ook verbeterd door nachtelijke hemodialyse in vergelijking met hemodialyse overdag. Slaapapneu leek te verminderen. Deze vermindering werd ook gevonden, met meer indrukwekkende resultaten, bij patiënten die aan nachtelijke hemodialyse thuis deden [2]. Nachtelijke hemodialyse thuis wordt 7 nachten per week uitgevoerd, terwijl nachtelijke centrumhemodialyse slechts 4 nachten per week werd uitgevoerd. Het verschil in reductie van slaapapneu tussen thuis- en centrumhemodialyse kan dus een resultaat zijn van de meer frequente dialyse en de intensievere klaring bij nachtdialyse thuis.

De nachtelijke melatoninestijging werd gedeeltelijk hersteld door de nachtelijke hemodialyse, waarschijnlijk door de verbeterde klaring en het tijdstip van de dialysebehandeling [37]. Onderzoek naar lange dagdialyse [22] heeft zich tot nu toe niet gericht op circadiane ritmiek en slaap. Indien onderzoek naar lange dialyse in de toekomst wordt uitgevoerd, zou het mogelijk zijn kunnen aantonen of langere dialyse of het tijdstip van de dag de meest prominente factor kan zijn bij de terugkeer van het melatonineritme en de verbeterde slaap bij nachtelijke hemodialyse.

##### *Exogeen melatonine*

Exogeen melatonine leidde tot een verbetering van de slaapparameters, vergeleken met placebo, bij patiënten die overdag dialyseerden [38]. De inslaaptijd normaliseerde zelfs [38]. Ook herstelde de nachtelijke endogene melatoninestijging. Dit herstel was duidelijker dan bij de overgang naar nachtelijke hemodialyse. Deze resultaten suggereren dat exogeen melatonine een belangrijkere rol kan spelen dan het dialysetijdstip of de toegenomen klaring met betrekking tot het melatonine- en slaap-waakritme. Deze veelbelovende resultaten van exogeen melatonine kunnen een aanwijzing zijn dat de biologische klok in vergelijking met de dialyseklaring een meer prominente rol speelt dan van te voren werd verwacht.

Onder normale omstandigheden zorgt exogeen melatonine voor een faseverschuiving van het melatonineritme [39]. Echter, wanneer het melatonineritme afwezig is, kan

exogeen melatonine een andere rol vervullen. Het zou kunnen zorgen voor een maskerende factor die selectief de start van de melatoninecurve beïnvloedt. Na een periode van toediening van melatonine kunnen de enzymen, betrokken bij de melatoninesynthese, geresensitiseerd zijn. Dit laatste kan de synthese en het vrijzetten van melatonine faciliteren [40].

De meeste melatoninestudies zijn uitgevoerd in kleine patiëntengroepen gedurende korte onderzoeksperiodes. Daarom werd onlangs een studie naar melatonine en kwaliteit van leven (MELODY studie) geïnitieerd. Dit is een lange termijn (1 jaar) placebo-gecontroleerde studie naar de effecten van melatonine 3 mg dagelijks op slaap, kwaliteit van leven en cardiovasculaire uitkomsten. Deze studie hoopt de positieve resultaten van exogeen melatonine bij patiënten met ESRD te bevestigen. De laatste patiënt (n = 70) is recent geïnccludeerd.

Samenvattend en terugkomend op de vragen gepresenteerd in de introductie van dit proefschrift kan de eerste vraag, is het circadiane ritme bij ESRD verslechterd, bevestigend worden beantwoord. Ook al spelen de interne factoren een prominente rol bij slaapstoornissen, de externe factoren dragen bij aan deze stoornissen. Het endogene melatonineritme verslechterde met toegenomen renale insufficiëntie. Het dialyseproces had een additioneel negatief effect op dit verslechterde ritme van hemodialysepatiënten. Onder normale omstandigheden kan endogeen melatonine een rol spelen als endogene synchronizator, waardoor melatonine het circadiane ritme van kernlichaamstemperatuur in fase kan verschuiven. Echter, door het afwezige melatonineritme, kan melatonine deze rol niet vervullen. De aanwezigheid van de circadiane ritmes van temperatuur, erythropoëtine en cortisol heeft geen relatie met de nierfunctie. Interessante resultaten met exogeen melatonine zijn beschreven. In de toekomst zal meer onderzoek naar de andere resynchronisatiemogelijkheden moeten worden uitgevoerd. Hieruit zal moeten blijken welke interventie het best gekozen kan worden om slaapstoornissen van dialysepatiënten te verminderen.

#### Suggesties voor toekomstig onderzoek

Toekomstig onderzoek naar slaapstoornissen en circadiane ritmiek bij nierziekte moet worden uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de mogelijke verstoring van de circadiane ritmiek bij nierziekten en om zo de meest succesvolle aanpak te zoeken die het ritme kan resynchroniseren. Deze studies moeten worden onderverdeeld in vier categorieën, afhankelijk van de betrokken patiëntengroep: hemodialysepatiënten, niertransplantatiepatiënten, patiënten met andere vormen van nierfunctievervangende therapie, en patiënten met CKD.

Met betrekking tot de hemodialysepatiënten zullen in de recente toekomst de resultaten van de MELODY studie (lange termijn placebo-gecontroleerde studie naar de effecten van exogeen melatonine 3 mg) beschikbaar zijn. Deze studie zal

mogelijk de voordelige eigenschappen van exogeen melatonine op de slaap en de kwaliteit van leven bevestigen. Zoals hiervoor beschreven speelt melatonine een rol bij oxidatieve stress en het circadiane bloeddrukprofiel. Door deze rol van melatonine zullen ook de cardiovasculaire uitkomsten worden onderzocht in deze studie. Gerelateerd aan dit onderwerp is er reden voor meer onderzoek naar endogeen melatonine, oxidatieve stress, het immuunsysteem en de bloeddruk.

In studies met exogeen melatonine worden melatoninespiegels gemeten een dag na het stoppen van de studiemedicatie. Het is ook interessant het melatonineritme en de dag-tot-dag kinetiek te onderzoeken om zo het effect van melatonine te meten, ook na stoppen van de melatoninesuppletie gedurende een langere periode. Indien het melatonineritme verbeterd blijft na het stoppen van de studiemedicatie, kan het circadiane ritme mogelijk geresynchroniseerd zijn. De patiënt hoeft dan de medicatie niet chronisch te gebruiken.

Met betrekking tot de niertransplantatiepatiënt is het interessant om het circadiane ritme vóór en ná transplantatie te onderzoeken. De nierfunctie verbetert sterk door de transplantatie. Dit zou kunnen leiden tot een verbetering van de ritmiek. Ook zou de rol van de donor belangrijk kunnen zijn. Zo zou de donor andere diurnale ritmes kunnen induceren in de acceptor van het transplantaat. Studies op het gebied van circadiane ritmiek van donor en acceptor zijn interessant om in de toekomst uit te voeren. Deze aanbeveling geldt ook voor chronofarmacologisch onderzoek naar transplantatiegeneesmiddelen, aangezien het effect van circadiane ritmiek misschien het resultaat van de transplantatie kan beïnvloeden. In het algemeen is er meer aandacht gewenst voor de relatie tussen het tijdstip van het doseren van geneesmiddelen en hun farmacologische of chronobiologische effect. Deze chronofarmacologie is onderbelicht in veel klinische trials en kennis daarvan zou mogelijk kunnen leiden tot een betere effectiviteit van een aantal geneesmiddelbehandelingen.

Van de CREAM studie hebben we geleerd dat nierinsufficiëntie gepaard gaat met een verslechtering van de melatoninewaardes bij CKD. Een heel scala aan onderzoeksmogelijkheden naar de invloed van nierfunctie op andere circadiane ritmiek lijkt voorhanden.

Weinig studies zijn verricht naar slaap en circadiane ritmiek in patiënten die peritoneaal dialyse ondergaan. Dit type dialysetechniek verschilt zeer van hemodialyse en onderzoek bij deze vorm van dialyse kan aantonen wat de impact is van de dialysetechniek op het circadiane slaap-waak ritme. De laatste suggesties hebben betrekking op acuut nierfalen, de Intensive Care en Continue Vena-Veneuze Hemofiltratie (CVVH). Dit onderzoeksgebied in relatie tot circadiane ritmiek is zeer interessant, aangezien hierover nog weinig bekend is. Veel patiënten hebben echter een verslechterd dag-nachtritme. Ook is er een verhoogde prevalentie van delier en worden er veel hypnotica voorgeschreven op de Intensive Care afdeling.

De beschreven suggesties worden hopelijk in de recente toekomst verder onderzocht.

## Referenties

1. Parker, K.P. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med. Rev.* 7, 131-143 (2003).
2. Hanly, P.J. and Pierratos, A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med.* 344, 102-107 (2001).
3. Hanly, P., Gabor, J.Y., Chan, C. & Pierratos, A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 41, 403-410 (2003).
4. Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL: Longitudinal observations on circadian blood pressure variation in chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant.* 23, 2873-2878 (2008).
5. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.: Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 348, 2407-2415 (2003).
6. Viljoen, M., Steyn, M.E., van Rensburg, B.W. & Reinach, S.G. Melatonin in chronic renal failure. *Nephron* 60, 138-143 (1992).
7. Vaziri, N.D. Dysregulation of melatonin metabolism in chronic renal insufficiency: role of erythropoietin-deficiency anemia. *Kidney Int* 50, 653-656 (1996).
8. Karasek, M., Szuflet, A., Chrzanowski, W., Zylinska, K. & Swietoslawski, J. Decreased melatonin nocturnal concentrations in hemodialyzed patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 26, 653-656 (2005).
9. Hanly, P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 17, 109-114 (2004).
10. Ulfberg, J., Micic, S. & Strøm, J. Afternoon serum-melatonin in sleep disordered breathing. *J Intern Med.* 244, 163-168 (1998).
11. Souchet, T. et al. Impaired regulation of beta 2-adrenergic receptor density in mononuclear cells during chronic renal failure. *Biochem Pharmacol* 35, 2513-2519 (1986).
12. Holmes, E.W., Hojvat, S.A., Kahn, S.E. & Bermes, E.W. Jr. Testicular dysfunction in experimental chronic renal insufficiency: a deficiency of nocturnal pineal N-acetyltransferase activity. *Br J Exp Pathol.* 70, 349-356 (1989).
13. Parker, K.P., Bailey, J.L., Rye, D.B., Bliwise, D.L. & Van Someren, E.J. Lowering dialysate temperature improves sleep and alters nocturnal skin temperature in patients on chronic hemodialysis. *J Sleep Res.* 16, 42-50 (2007).
14. Koch, B.C. et al. Subjective sleep efficiency of hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 70, 411-418 (2008).
15. Glass, J., Lancôt, K.L., Herrmann, N., Sproule, B.A. & Busto, U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 331, 1169-1176 (2005).
16. Sabattini M, Minale B, Crispo A et al. Insomnia in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17, 852-856 (2002).
17. Koch, B.C.P. et al. Prescription of hypnotics and potentially sleep-disturbing medication in hemodialysis patients. *Pharm Weekblad (dutch)* 25, 132-134 (2008).



18. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 30, 519-29 (2007)
19. Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, Ter Wee PM, Kerkhof GA. The use of actigraphy for sleep measures in hemodialysis patients: a comparison study with insomnia patients. *submitted*
20. Koch, B.C., Nagtegaal, J.E., Hagen, E.C., Wee ter, P.M. & Kerkhof, G.A., Different melatonin rhythms and sleep-wake rhythms in patients on peritoneal dialysis, daytime hemodialysis and nocturnal hemodialysis. *In press Sleep Medicine* (2009).
21. Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ. et al. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kid Dis*. 32, 221-229 (1998).
22. Charra B, Chazot C, Jean G, Laurent G. Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab*. 25, 391-6 (1999).
23. Koch BC, Van Der Putten K, Nagtegaal JE, EJW Van Someren, JPM Wielders, PM Ter Wee, CAJM Gaillard. Impairment of endogenous melatonin rhythm is related to the degree of Chronic Kidney Disease (CREAM study), *submitted*
24. Herrera, J., Nava, M., Romero, F. & Rodríguez-Iturbe, B. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis*. 37, 750-757 (2001).
25. Geron, R. *et al.* Polymorphonuclear leucocyte priming in long intermittent nocturnal hemodialysis patients--is melatonin a player? *Nephrol Dial Transplant*. 21, 3196-3201 (2006).
26. Markus, R.P., Ferreira, Z.S., Fernandes, P.A. & Cecon, E. The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation* 14, 126-133 (2007).
27. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 43, 192-197 (2004).
28. Nagtegaal, J.E., Kerkhof, G.A. & Smits, M.G. Chronobiological, Clinical and Pharmacological aspects of melatonin in Human Circadian Rhythm Dysfunction. In *Treatise on Pineal Gland and Melatonin* (Eds. Haldar C. *et al.*) 461-89 (Enfield, Science Publishers, 2002).
29. Van Someren EJW. Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. *Prog Brain Res* 153:309-324 (2006).
30. Taheri S. Sleep and metabolism; bringing pieces of the jigsaw together. *Sleep Med Reviews* 1: 159-162 (2007).
31. Van Der Putten K, Koch BCP, Nagtegaal JE, EJW Van Someren, JPM Wielders, PM Ter Wee, CAJM Gaillard Circadian rhythm of Erythropoietin and IGF-1 in chronic kidney disease (CREAM study), *submitted*
32. Schmieder RE, Langenfeld MR, Hilgers KF: Endogenous erythropoietin correlates with blood pressure in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 29: 376-382 (1997).
33. Cahan C, Decker MJ, Arnold JL, et al.: Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 72, 2112-2117 (1992).
34. Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, et al.: 24-hour secretion of growth hormone (GH), insulin-like growth factors-I and -II (IGF-I, -II), prolactin (PRL) and thyrotropin (TSH) in young adults of normal and tall stature. *Endocr Res* 22, 261-276 (1996).
35. Colao A, Di Somma C, Cascella T, et al.: Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 159, 389-397 (2008).
36. Tonshoff B, Powell DR, Zhao D, et al.: Decreased hepatic insulin-like growth factor (IGF)-I and increased IGF binding protein-1 and -2 gene expression in experimental uremia. *Endocrinology* 138, 938-946 (1997).
37. Koch, B.C. *et al.* Effects of nocturnal hemodialysis on melatonin rhythm and sleep-wake behavior: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 53: 658-664 (2009).
38. Koch, B.C. *et al.* The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). *Br J Clin Pharmacol*. 67, 68-75 (2009).
39. Arendt, J. & Skene, D.J. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 9, 25-39 (2005).
40. Nagtegaal, J.E., Kerkhof, G.A., Smits, M.G., Swart, A.C. & Van Der Meer, Y.G. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res*. 7, 135-143 (1998).